



安徽医科大学

第二十章 解热镇痛药

Chapter 20

Antipyretic and Analgesic Drugs



解热镇痛药概述

解热镇痛药(**antipyretic analgesic**)为一类具有解热、镇痛药理作用，同时还有显著抗炎、抗风湿作用的药物。

解热镇痛抗炎药(**antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory drugs**)。

非甾体类抗炎药 (**non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs**) 。



解热镇痛药发展史

1750年: 柳树皮治疗“发热”取得成功，柳树皮苦味苷——名为“水杨苷”

1838年: 从水杨苷制成水杨酸

1860年: 用酚合成水杨酸

1875年: 水杨酸钠成功用于治疗风湿热

1899年: 阿司匹林（乙酰水杨酸）上市



解热镇痛药发展史（续）

20世纪：全人工合成时代。吡唑酮类、灭酸类、吲哚类和丙酸类解热镇痛药相继问世。

近年来：选择性环氧酶-2抑制剂（**selective inhibitors of cyclooxygenase-2, COX-2 抑制剂**）的发展，将本类药物的研究推向了一个新的高潮。



共同的作用机制

通过抑制PG合成酶——环氧酶

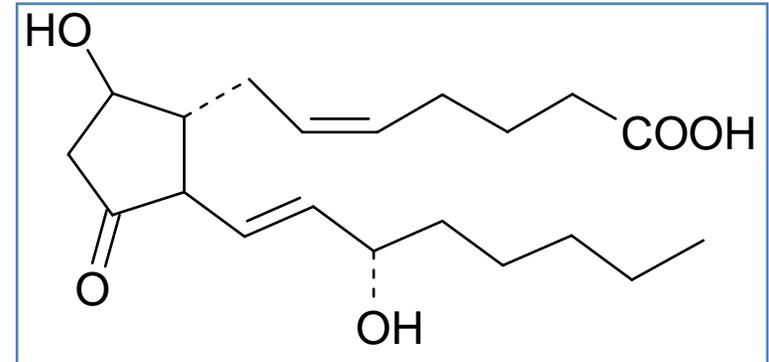
(cyclooxygenase , COX) , 减少PG合成而发挥解热、镇痛、抗炎作用。

多数NSAIDs与AA竞争酶的活性部位；阿司匹林使酶发生不可逆变化而抑制酶活性。

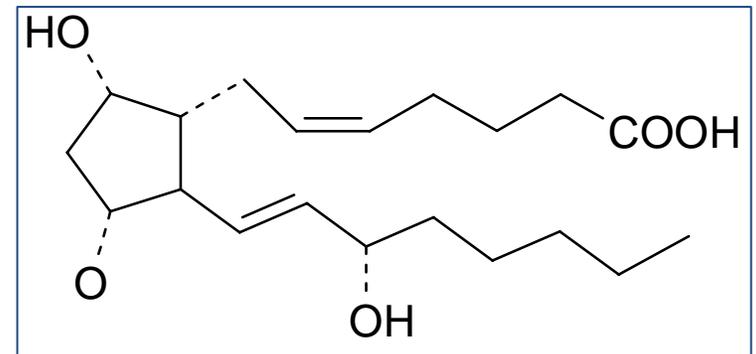


前列腺素 (prostaglandin, PG)

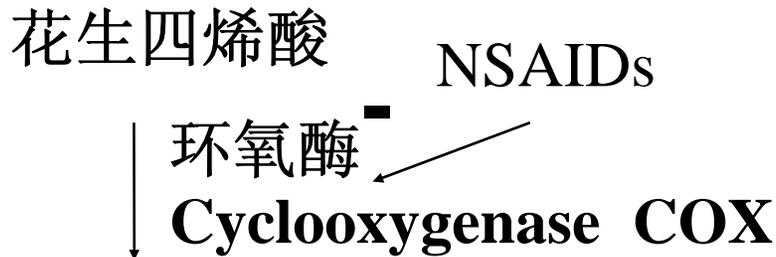
前列腺素是一族含有一个五碳环和两条侧连的二十碳不饱和脂肪酸，广泛存在于人和哺乳动物的各种重要组织和体液中。参与多种体内功能的调节。



PGE₂



PGF_{2a}



PGs



COX类型与作用

- **COX**位于细胞微粒体内，**PG**合成
- 有**COX-1**和**COX-2**两种同工酶。
- **COX-1**为结构型
- **COX-2**为诱导型



NSAIDs对COX的选择性作用

NSAIDs对COX-1和COX-2作用的不同可能是其药理作用和不良反应不一致的原理：

对COX-1的抑制作用越强，导致的不良反应就越大；

而对COX-2的抑制作用越强，其抗炎、镇痛效果就越显著。



安徽

细胞膜磷脂

甾体抗炎药

(-)

磷脂酶A₂

(-)

NSAIDs

花生四烯酸

环氧酶

脂氧酶

5-HPETE

PGG₂

LT_s

PGH₂

PGI₂合成酶
(血管内皮)

TXA₂合成酶
(血小板)

异构酶

还原酶

PGI₂

PGE₂

PGF_{2α}

TXA₂

参与过敏反应
支气管收缩
白细胞趋化
诱发炎症

血管扩张
抗血小板聚集

诱发炎症
发热致痛
收缩子宫

收缩支气管
收缩血管

血小板聚集
收缩血管



解热镇痛药的共同作用

1、解热作用：

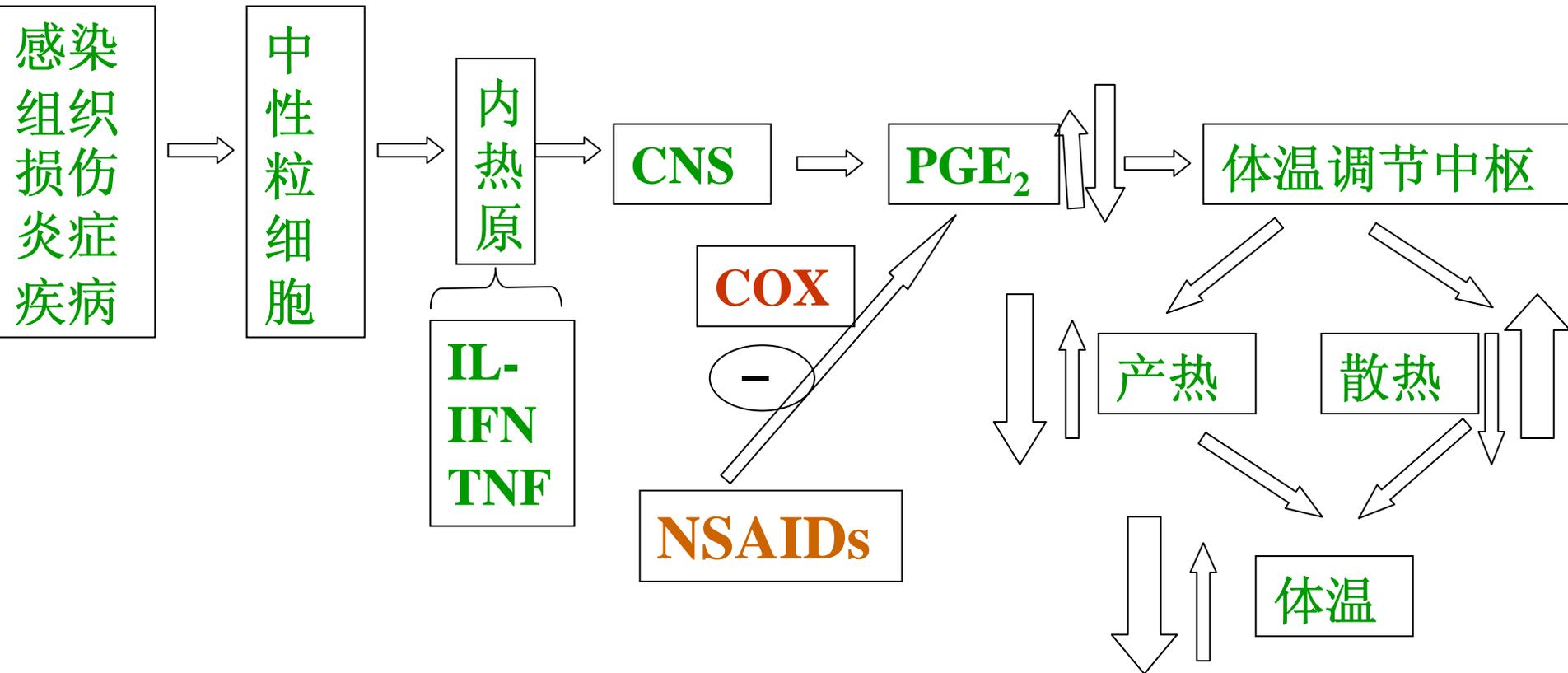
降低发热病人体温，对正常体温者几无影响。

下丘脑体温调节中枢

发热的机制，PGE与发热的关系



解热作用机制





发热是机体的防御反应，**热型**是诊断疾病的重要依据。

应用解热药应注意：

- 1.对热度过高和持久发热者可使用解热药。
- 2.不可用量过大，尤其是对老人和小儿。
- 3.解热药的应用是对症治疗，应结合病因进行治疗。



2、镇痛作用：

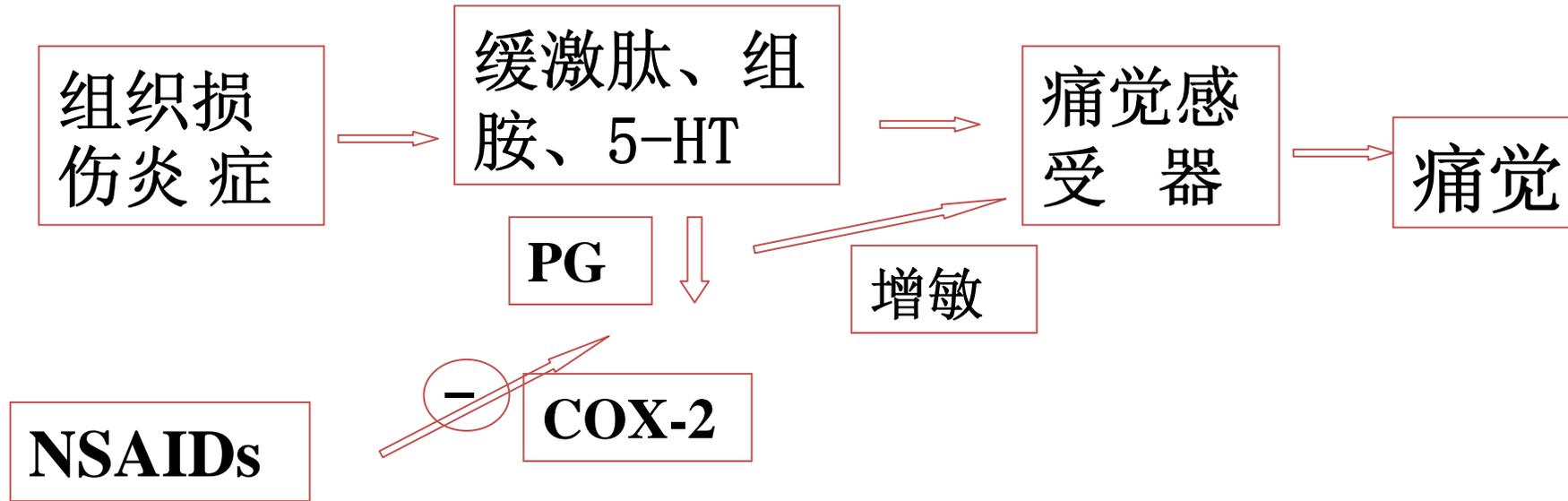
各药均有外周镇痛作用！（中等程度）、无欣快感和成瘾性！对剧痛及内脏绞痛无效，对持续性钝痛（多为炎性疼痛）有良效！

镇痛作用部位在外周

炎症与致痛物质：缓激肽，PG，组胺



镇痛作用机制:



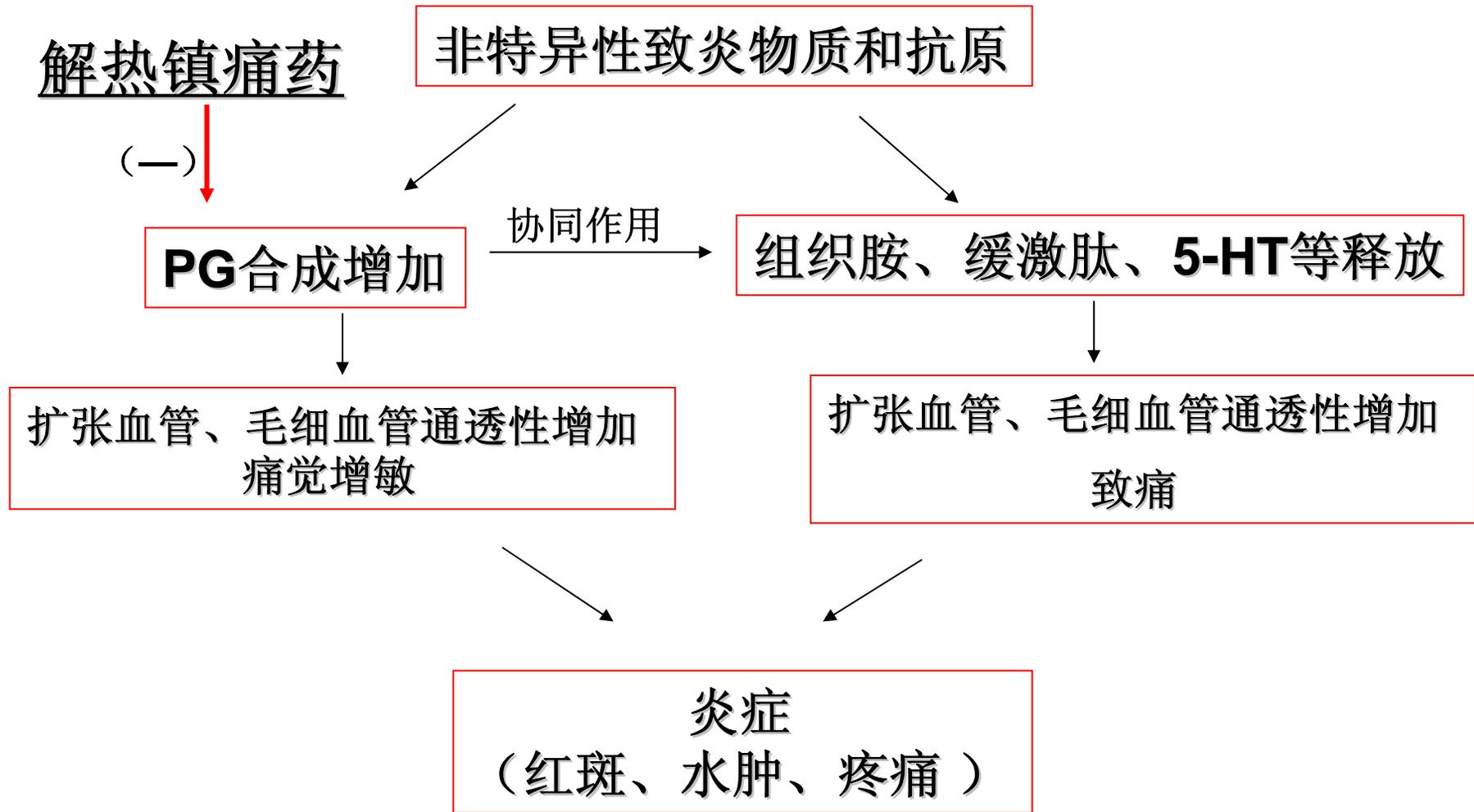


3、抗炎作用：

- 大多数解热镇痛药都有抗炎作用，对控制风湿性及类风湿性关节炎的症状有肯定疗效，但不能根治，也不能防止疾病发展及合并症的发生。



- **PG**是参与炎症反应的活性物质；而发炎组织（如类风湿性关节炎）中也有大量**PG**存在；**PG**与缓激肽等致炎物质有协同作用。
- **NSIADs**抑制炎症反应时**PG**的合成（可能同时抑制某些细胞粘附分子的表达），从而缓解炎症。





4. 其他

NSAIDs可抑制PG合成酶,减少血栓烷 A₂ (TXA₂) 形成,从而抑制血小板聚集和血栓形成。对肿瘤的发生、发展及转移可能均有抑制作用。抗肿瘤作用除与抑制PGs的产生有关外,还与其激活caspase-3和caspase-9,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖,以及抗新生血管形成等有关。此外尚有预防和延缓阿尔茨海默病发病、延缓角膜老化等作用。



三、常见不良反应

包括胃肠道反应、皮肤反应、肝肾损害、心血管系统不良反应、血液系统反应等。



药物的分类及代表性药物

化学分类 非选择性COX抑制药 选择性 COX-2抑制药

水杨酸类

阿司匹林

苯胺类

对乙酰氨基酚

吲哚基和

茛基乙酸类

吲哚美辛

依托度酸

芳基乙酸类

双氯芬酸

芳基丙酸类

布洛芬、萘普生

吡唑酮类

保泰松

烯醇酸类

吡罗昔康

美洛昔康

二芳基吡唑

塞来昔布

二芳基呋喃唑酮

罗非昔布

磺酰苯胺类

尼美舒利



第一节 非选择性环氧酶抑制药

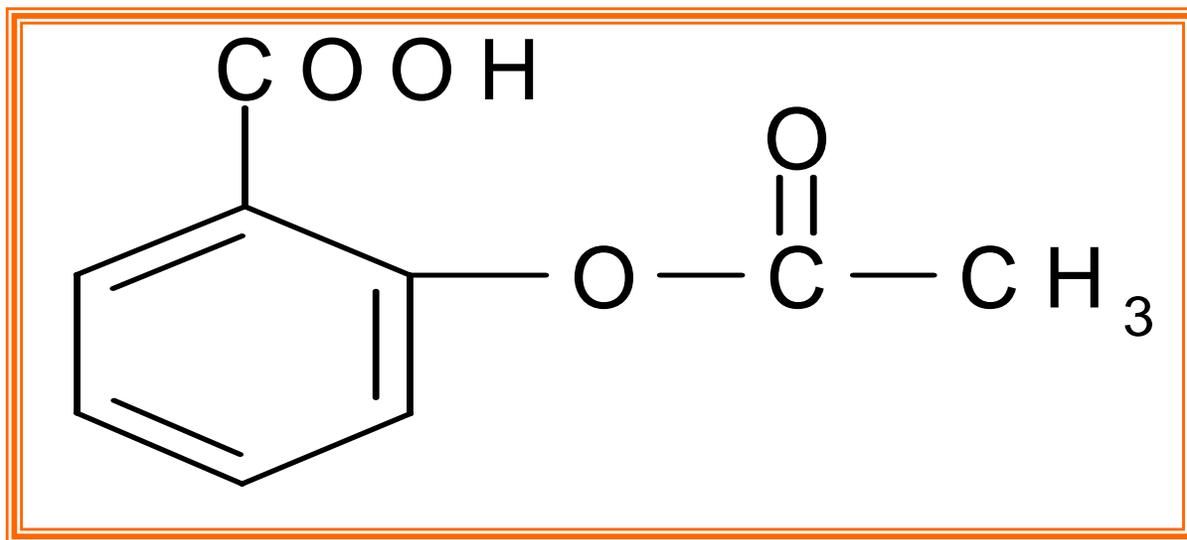
- 一、水杨酸类

包括阿司匹林和水杨酸钠。



安徽医科大学

阿司匹林, aspirin (乙酰水杨酸 *acetylsalicylic acid*)

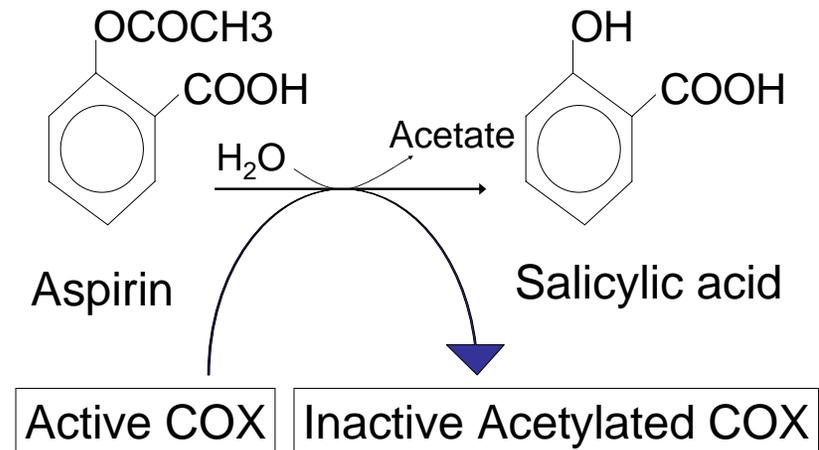




【体内过程】

吸收：在吸收过程中与吸收后，迅速被胃粘膜、血浆、红细胞及肝中的酯酶水解为水杨酸。因此，阿司匹林血浆浓度低，血浆 $t_{1/2}$ 短（约15分钟）。

分布：水解后以水杨酸盐的形式迅速分布至全身组织。也可进入关节腔及脑脊液，并可通过胎盘。

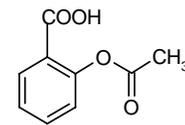




代谢： 肝脏代谢水杨酸的能力有限,当剂量 $>1\text{g}$ 时, 代谢从一级动力学转变为零级动力学,血浆半衰期明显延长。此时, 尿液pH的变化对水杨酸盐排泄量的影响很大。



【药理作用和临床应用】



1. 解热镇痛

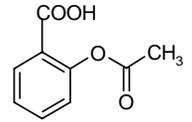
对轻、中度体表疼痛，尤其是炎症性疼痛有明显疗效。

临床常用于感冒发热头痛、偏头痛、牙痛、神经痛、关节痛、肌肉痛和痛经等。



2. 抗风湿:

有明显的抗炎、抗风湿作用



能使急性风湿热患者在用药后**24~48h**内临床症状缓解，血沉下降，常作诊断性用药和治疗；

能明显减轻风湿性关节炎和类风湿性关节炎患者的炎症和疼痛。



3. 影响血小板的功能

阿司匹林不可逆抑制**COX**。

血小板无细胞核，不能合成新的**COX**。

血小板的寿命**8~11**天。

4. 儿科用于皮肤粘膜淋巴结综合征的治疗



【不良反应和注意事项】

- 1. 胃肠道反应 最为常见
- 口服可直接刺激胃粘膜，引起上腹不适、恶心、呕吐；血浓度高则刺激延脑催吐化学感应区（**CTZ**），也可致恶心及呕吐。较大剂量口服可引起胃肠道溃疡、出血，原有溃疡病者，症状加重。



2. 加重出血倾向

一般剂量可抑制血小板聚集，延长出血时间。大剂量（**5g/日以上**）或长期服用，还能抑制凝血酶原形成，延长凝血酶原时间，维生素**K**可以预防。严重肝损害、低凝血酶原血症、维生素**K**缺乏等均应避免服用阿司匹林。手术前一周应停用。



4. 过敏反应

少数患者可出现荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性休克。某些哮喘患者服阿司匹林或其他解热镇痛药后可诱发哮喘，称为“阿司匹林哮喘”，它不是以抗原-抗体反应为基础的过敏反应，而与它们抑制PG生物合成有关。



5. 瑞夷综合征 (*Reye's syndrome*)

- 儿童患病毒感染性疾病时，服用阿司匹林偶尔引起急性肝脂肪变性-脑病综合征，预后凶险。故病毒性感染患儿不宜用阿司匹林。



6. 对肾脏的影响

- 对正常肾脏无明显影响，但在充血性心衰和慢性肾疾病的病人会因减少肾血流量而引起水盐储留。与抑制肾**PGs**的合成有关。



二、 苯胺类—对乙酰基氨基酚 **acetaminophen**（扑热息痛， **paracetamol**）

- 解热镇痛作用缓和持久；无抗风湿及抗血栓作用。临床用于感冒发烧、头痛、神经肌肉痛等。
- 口服易吸收，主要在肝代谢为无活性代谢物，极少部分代谢为对肝有毒的羟化物。



苯胺类—非那西丁（phenacetin） 和对乙酰氨基酚（扑热息痛 paracetamol）

- 【体内过程】
- 【药理作用及应用】
- 【不良反应和注意事项】

非那西丁

对乙酰氨基酚（醋氨酚、扑热息痛）



三、吲哚基和茛基乙酸类 —吲哚美辛 **indomethacin**（消炎痛）

- 【体内过程】
- 【药理作用及应用】
- 【不良反应和注意事项】



四、芳基丙酸类

包括布洛芬 ibuprofen 、萘普生 naprofen 等

特点:

- 1.药动学：口服吸收迅速；血浆蛋白结合率高（99%），在滑膜腔内浓度高；主要经肝代谢，代谢物经肾脏排泄。
- 2.作用及应用：具有抗炎抗风湿及解热镇痛作用。用于风湿性及类风湿性关节炎，还用于一般解热镇痛。
- 3.不良反应：少且轻，但长期服用仍可致胃肠粘膜损伤。

萘普生及酮洛芬与布洛芬为同类药



五、芳基乙酸类-----双氯芬酸

具解热、镇痛和抗炎作用，抗炎作用比阿司匹林强，主要用于风湿性关节炎和类风湿性关节炎、骨关节炎、头痛、牙痛、神经痛等。



六、吡唑酮类—保泰松 phenylbutazone

- 【体内过程】
- 【药理作用及应用】
- 【不良反应和注意事项】



安徽医科大学

羟基保泰松 (*oxyphenylbutazone*)

- 保泰松在肝脏的代谢产物，仍有显著的抗炎抗风湿作用。作为药物应用，其用途、不良反应与保泰松相似。



七、烯醇类：吡罗昔康

特点：

- 1.药动学：口服吸收完全；血浆 $T_{2/1}$ 长（**35~45**小时）。
- 2.作用及应用：抗炎抗风湿作用与吲哚美辛相似，用于风湿性和类风湿性关节炎。
- 3.不良反应：少。但损伤胃黏膜作用明显，长期大剂量应用可致消化道出血，诱发溃疡。

美洛昔康---选择性抑制**COX-1** 不良反应轻



八、烷酮类：

- 奈丁美酮--不良反应轻
- 萘丁美酮对**COX-2**选择性抑制较以上药物为高，不良反应较以上药物少而轻，且**t_{1/2}**为**24**小时，一天只需服药一次。



九、异丁酚酸类

- 舒林酸



第三节 选择性环氧酶-2抑制药

- 包括：塞来昔布（**celecoxib**）、尼美舒利（**nimesulide**）。



塞来昔布(celecoxib)

塞来昔布(celecoxib)具有抗炎、镇痛和解热作用。

用于风湿性、类风湿性关节炎和骨关节炎的治疗，也可用于手术后镇痛、牙痛、痛经。胃肠道不良反应、出血和溃疡发生率均较其他非选择性非甾体抗炎药低。



罗非昔布(rofecoxib)

罗非昔布（rofecoxib）为果糖的衍生物。对COX-2有高度的选择性抑制作用，具有解热、镇痛和抗炎作用，但不抑制血小板聚集。但是，近年来已有证据证实，罗非昔布有心血管不良反应。

尼美舒利（nimesulide）

尼美舒利（nimesulide）是一种新型非甾体抗炎药。具有抗炎、镇痛和解热作用，对COX-2的选择性抑制作用较强。因而其抗炎作用强，副作用较小。常用于类风湿性关节炎和骨关节炎、腰腿痛、牙痛、痛经的治疗。胃肠道不良反应少而轻微。



附：抗痛风药

痛风：嘌呤代谢紊乱，血尿酸 \uparrow ，尿酸沉积在肾、关节、结缔组织 \rightarrow 炎症。

治疗：急性发作（关节炎疼痛）——非甾体抗炎药
慢性疾病——降低血尿酸



秋水仙碱(colchicine):

对一般性疼痛，其他关节炎无效。

【应用】

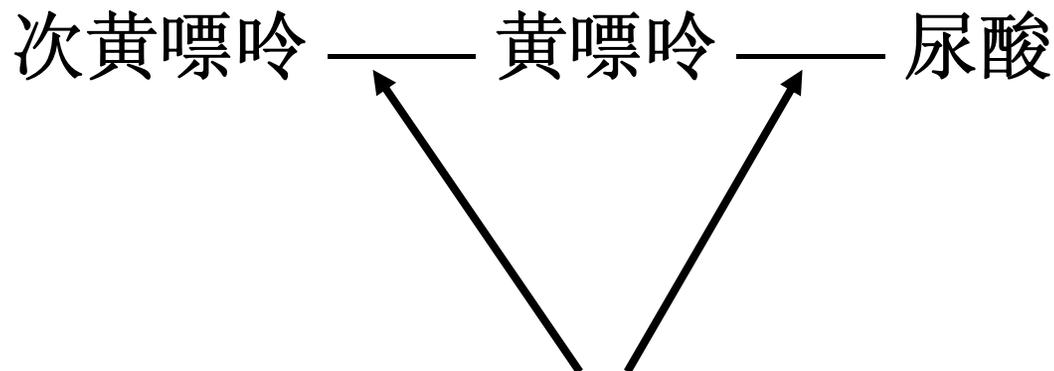
急性痛风性关节炎—抗炎（抑制粒细胞浸润）缓解症状。

【不良反应】

较少，胃肠反应较常见；毒性可见血便、肾毒性、骨髓抑制等。



【作用】 抑制尿酸生成，主要治疗慢性痛风



(一) 黄嘌呤氧化酶

别嘌呤及别黄嘌呤（别嘌呤氧化物）抑制黄嘌呤氧化酶，抑制尿酸生成。

【不良反应】 偶见过敏，白细胞↓，转氨酶↑。



丙磺舒(probenecid)

【作用】 在近曲小管与尿酸竞争重吸收，促尿酸排泄，无抗炎镇痛作用。

【应用】

- (1) 促尿酸排泄，降低血尿酸，治疗痛风。
- (2) 合用青霉素，提高青霉素血药浓度。